



PROCES VERBAL

Încheiat astăzi, 10.11.2021 în ședința Comisiei pentru soluționarea contestațiilor depuse în conformitate cu prevederile OMS 861 / 2014 cu modificările și completările ulterioare.

La ședință iau parte:

Membrii Comisiei pentru soluționarea contestațiilor:

- Farm. Pr. Roxana Dondera, ANMDMR
- Dr. Oana Ingrid Măcanu, Casa Națională de Asigurări de Sănătate
- Florin Lăzăroiu, Casa Națională de Asigurări de Sănătate
- Dr. Daniela Lobodă, Departament Proceduri Europene, Compartiment Eficacitate și Siguranță Non – Clinică, ANMDMR
- Adrian-Stelian Dumitru, consilier Direcția politica medicamentului, a dispozitivelor si tehnologiilor medicale, Ministerul Sănătății

Participanți la ședință din partea DAPP - SANOFI:

- Liliana Grigore – Medical Adviser Sanofi
- Andrei Teodorescu – Medical Head Sanofi
- Luiza Trușcă – Head of Market Access Sanofi
- Irina Enache – Value and Access Lead Sanofi

La întâlnire participă ca invitați din partea ANMDMR:

- Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU, Director Direcția Evaluare Tehnologii Medicale ANMDMR
- Dr. Mîtitelu Sorin, Direcția Evaluare Tehnologii Medicale, ANMDMR

Date generale:

- 1.1. DCI: Alemtuzumabum
- 1.2. DC: Lemtrada 12 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă
- 1.3. Cod ATC: L04AA34



1.4.1. Data primei autorizări: 12 septembrie 2013

1.4.2. Data ultimei reînnoiri a autorizației: 2 iulie 2018

1.4.3. Data modificării APP: 16 ianuarie 2020

1.5. Deținătorul de APP: Sanofi Belgium, Belgia

1.6. Tip DCI: nouă

INDICAȚIE: indicat ca tratament unic modificator al evoluției bolii la adulți cu scleroză multiplă recurent remisivă foarte activă (SMRR) pentru următoarele grupe de pacienți:

- Pacienți cu boală foarte activă în ciuda administrării unui ciclu complet și adecvat cu minimum un tratament modificator al evoluției bolii (DMT) sau

- Pacienți cu scleroză multiplă recurent remisivă severă cu evoluție rapidă, definită pe baza următoarelor criterii: 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate în decurs de un an, cu 1 sau mai multe leziuni hipercaptante de gadolinium la examinarea IRM cerebrală sau o creștere semnificativă a încărcării lezionale în secvența T2 comparativ cu o examinare IRM anterioară recentă

Contestația privește:

Concluzia evaluării: Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Alemtuzumabum a întrunit punctajul de includere condiționată în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate.**

Discuții:

În cererea de evaluare medicamentul comparator propus a fost DCI Natalizumabum.

În contestația înaintată către DETM, compania a făcut o paralelă între DCI Natalizumabum și DCI Alemtuzumabum, astfel:

Conform RCP Tysabri 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă este indicat ca unic tratament de modificare a bolii la adulții cu scleroză multiplă recidivantă remitentă (SMRR) foarte activă, pentru următoarele grupuri de pacienți

- Pacienți cu boală extrem de activă, în ciuda unei cure complete și adecvate de tratament cu cel puțin o terapie modificatoare a bolii (TMB) (pentru excepții și informații privind perioadele de eliminare) sau
- Pacienții cu SMRR severă, cu evoluție rapidă definită prin 2 sau mai multe recidive care produc invaliditate într-un an și cu 1 sau mai multe leziuni evidențiate cu



gadolinium la imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) craniană sau o creștere semnificativă a încărcării leziunilor T2 comparativ cu o IRM anterioară recentă.

Astfel, DAPP consideră că cele două DCI-uri au aceeași indicație, se adresează aceleiași segment populațional și din punct de vedere farmacodinamic ambele DCI-uri fac parte din categoria medicamentelor imunosupresive, au efecte imunomodulatoare care determină reducerea inflamației la nivelul SNC și au ca efect final reducerea ratei de recădere și întârzierea progresiei dizabilității pe termen lung la pacienții cu scleroză multiplă forma foarte activă.

Compania consideră astfel că a fost ales corect comparatorul.

În conformitate cu prevederile OMS 861/2014 cu modificările din luna iulie 2020, calculul impactului bugetar poate fi făcut pe o perioadă de timp, așa cum este prevăzut în tabelul 4.1. Nu se mai precizează „pe un an”, ci se precizează „pe durată de timp utilizată pentru efectuarea calculului”.

În contestație sunt menționate următoarele:

Având în vedere efectul de lungă durată al tratamentului cu Lemtrada și ratele de recădere mici pe termen lung indicate în studiile clinice menționate mai sus, considerăm necesară o comparație a costurilor pe o durată de timp care să reflecte realitatea clinică, adică perioada de administrare a ciclurilor de tratament plus 4 ani de la ultima doză de tratament. Perioada de urmărire de 4 ani de la ultima doză administrată este indicată și în RCPul produsului. În concluzie, vom considera o comparație a costurilor pentru o perioadă de urmărire de 4 ani de la ultima doză de tratament (perioada totală funcție de numărul de cicluri administrate (2, 3 sau 4) poate fi 5 ani, 6 ani sau 7 ani) cu Lemtrada.

Din compararea costurilor pe șapte ani, șase sau cinci ani pentru cele două terapii, se observă că prețul terapiei cu alemtuzumab este cu minim 14.69% pentru 4 cicluri de tratament, cu 21.80% pentru 3 cicluri de tratament, respectiv cu 31.75% pentru 2 cicluri de tratament mai mic comparativ cu terapia cu natalizumab. Alemtuzumab produce un impact bugetar negativ.

Compania precizează că, în toate cele trei situații, costul tratamentului cu Alemtuzumab este mult mai mic decât costul tratamentului cu natalizumab.

Doamna Daniela Lobodă, președintele Comisiei, consideră că se face o confuzie între regimul de administrare a dozelor; nu se precizează că se întrerupe administrarea ciclurilor 3 sau 4; se extinde astfel perioada de tratament la 5-7 ani, când, de fapt, perioada de tratament este de 4 ani. Consideră astfel calculul impactului bugetar efectuat în evaluare ca fiind corect.

Domnul Andrei Teodrescu clarifică definiția ciclului de tratament: primul ciclu este reprezentat de administrarea a 5 fiole, de luni până vineri; la 12 luni după acest ciclu se



administrează ciclul 2 – 3 zile consecutiv, câte o fiolă în fiecare zi; urmează 48 de luni de monitorizare, nu mai există nicio altă administrare intermediară. Acesta este tratamentul pentru aproximativ 80% dintre pacienți. Pentru 20% dintre pacienți este posibil să mai primească încă o fiolă la încă un an calendaristic de la încheierea ciclului 2.

Doamna Daniela Lobodă precizează că în RCP? se menționează că: al treilea sau al patrulea ciclu de tratament va fi administrat la minim 12 luni după ciclul de tratament anterior, adică la 12 luni după ciclul 2. Astfel, aceste cicluri de tratament se fac la fiecare an, extinderea de până la 7 ani este pusă pe seama confuziei menționate mai sus, confuzie între regimul de administrare a dozelor și perioada de monitorizare.

Doamna Liliana Grigore intervine cu următoarele mențiuni: în RCP scrie că terapia inițială cu două cicluri de tratament și că poate fi avută în vedere administrarea unui număr de 2 cicluri suplimentare de tratament. Studiile arată că la 4 ani, 80% dintre pacienți nu au nevoie de ciclul 3 sau 4. La 8 ani de zile, 56% dintre pacienți au avut doar două cicluri de tratament administrate; la 10 ani de tratament, 40% dintre pacienți au avut doar două cicluri administrate. Ca urmare, ciclul 3 și 4 sunt administrate la minimum 12 luni, dar poate fi administrat și la 7 ani, la 9 ani de la primul ciclu, aici este doar decizia medicului curant. Pentru 80% dintre pacienți, la 4 ani de la ciclul 2, nu au nevoie de această perioadă de timp de tratament cu Lemtrada, au nevoie doar de monitorizare pentru a ne asigura că nu apar reacții adverse întârziate.

Doamna Luiza Trușcă adaugă mențiunea că de la administrarea ultimului ciclu, indiferent că acesta este 2,3 sau 4, se face o monitorizare de 48 de luni pentru pacient fără ca acestuia să i se mai administreze un alt tratament. Aceasta este unicitatea produsului, este singurul produs în acest moment pe piață care se administrează în acest fel, cu o urmărire după ultimul ciclu de 48 luni, timp în care pacientului nu i se administrează niciun alt tratament pentru scleroză multiplă.

Comparatorul natalizumab se administrează continuu, acesta este motivul pentru care compania a calculat un impact bugetar atât pe 5 ani (pacienți cărora li se administrează 2 cicluri), pe 6 ani (pacienți cărora li se administrează 3 cicluri), pe 7 ani. În toate cazurile medicamentul Lemtrada este cu mult mai ieftin decât comparatorul Natalizumab. În același timp, beneficiul este și pentru pacienți, care trebuie doar să fie monitorizați.

Doamna Irina Enache precizează că, în timp, riscurile la Lemtrada se reduc, în timp ce la Natalizumab, riscurile cresc.

Doamna Daniela Lobodă amintește că durata de tratament pentru Natalizumab, comparatorul considerat, este de 2 ani – în genere 6 luni, după care se poate extinde și după doi ani, conform unui studiu controlat. Când se compară prețurile, trebuie luată în considerare aceeași durată de terapie.

Doamna Liliana Grigore sumarizează: durata tratamentului cu Natalizumab este indefinită, în timp ce tratamentul cu Lemtrada este finit, sunt maxim 4 cicluri, 40% dintre pacienți fac numai



2 cicluri – este studiu care demonstrează aceasta. Privind primii 5 ani: 80% dintre pacienți nu au nevoie decât de 2 cicluri de tratament, 27% au nevoie de 3 cicluri de tratament (ciclul trei administrat în anul 3 sau 4), restul de pacienți pot avea nevoie de un alt patrulea ciclu de tratament sau schimbat pe altă terapie, în funcție de decizia medicului curant.

Doamna Felicia Ciulu-Costinescu sumarizează - se contestă:

1. Faptul că nu s-a validat comparatorul;
2. Faptul că nu s-a considerat durata de tratament de 7 ani ci s-a luat în considerare ca în ordinul 861/2014 respectiv fie 1 an, 2 ani sau 5 ani.

DAPP confirmă obiectul contestației.

Concluzii: Comisia de soluționare a contestațiilor a admis contestația DAPP și a recomandat

- Punct de vedere la Comisia de specialitate Neurologie din cadrul Ministerului Sănătății cu privire la comparatorul relevant, și anume Natalizumab. Dacă comparatorul este relevant, se va solicita Comisiei de specialitate precizarea procentului de pacienți care întrerupe tratamentul cu Natalizumab după 2 ani.
- Reevaluarea costurilor terapiei în funcție de răspunsul Comisiei de specialitate, cel consemnat în ședința de soluționare a contestațiilor din 10.11.2021 (80% din pacienții tratați cu Lemtrada primesc tratament doar 2 ani) și în acord cu prevederile OMS 861/2014 pentru aprobarea criteriilor și metodologiei de evaluare a tehnologiilor medicale, a documentației care trebuie depusă de solicitanți, a instrumentelor metodologice utilizate în procesul de evaluare privind includerea, extinderea indicațiilor, neinclusiunea sau exclusiunea medicamentelor în/din Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, precum și a căilor de atac, și anume calculul costurilor terapiei pe 5 ani.